

明細書

脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬

技術分野

本発明は脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

背景技術

日本では、病気を原因として死亡する人の約2割が脳卒中であり、その病態として脳出血、くも膜下出血、及び脳梗塞がある。脳梗塞は脳の血管に閉塞が生じて脳組織が破壊される状態をいい、その原因は典型的には脳血栓と脳栓塞の2種に分けられる。脳血栓は、脳動脈の硬化が進行して血管が狭くなり、血液の流れが悪くなってそこから先の脳組織に血液が送られなくなる状態であり、脳塞栓は血液凝固塊や脂肪塊が脳に運ばれて脳血管が詰まった状態である。脳梗塞の症状としては、梗塞部位や発生原因により異なるが、脳血栓の場合は数日間の視力低下、言語障害、手足のしびれ、めまい、複視がくり返し出現し、やがて完全麻痺に至り失語症や精神障害をおこす。脳栓塞の場合には突然発作をおこして半身不随、半身知覚消失、言語障害をおこし、重症になると昏睡が続き、四肢まひが生じる。

従来、脳梗塞の薬物療法には、脳浮腫の治療を目的としてグリセロールが投与されており、血栓溶解薬としてのウロキナーゼやチクロピジンやアスピリンなどの血小板凝集阻害剤が投与される場合もある。また、脳代謝改善剤として塩酸メクロフェノキサートなどが投与されることもある。さらに、最近では、脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー）としてエダラボン（ラジカット、三菱ウェルファーマ株式会社）が脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善を目的として使用されている。しかしながら、エダラボンといえども脳梗塞の治療効果は満足すべきものではなく、また、エダラボンの投与により腎機

能障害の増悪を含む急性腎不全の報告がなされ、慎重な投与が必要とされていることから、さらに安全で高い薬効を有する薬剤の提供が求められている。

一方、白金コロイドが活性酸素の一種である過酸化水素を分解することが知られている（特開平 10-68008 号公報、「0040」の欄）。しかしながら、特許文献 1 は脳梗塞の治療及び／又は予防における白金コロイドの有効性を示したものではない。

発明の開示

本発明の課題は、脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意研究を行った結果、白金コロイドなどの金属コロイドを投与することにより、脳梗塞の症状を改善し、該疾患の進行を抑制することができるを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明により、脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬であって、貴金属又は貴金属を含む合金の微粒子を有効成分として含む医薬が提供される。上記の発明の好ましい態様によれば、貴金属がパラジウム、ルテニウム、ロジウム、及び白金からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上の貴金属である上記の医薬；貴金属が白金である上記の医薬；貴金属の微粒子が平均粒径 10 nm 以下の白金コロイドである上記の医薬が提供される。

別の観点からは、脳梗塞の予防及び／又は治療方法であって、貴金属の微粒子をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。また、上記の医薬の製造のための貴金属の微粒子の使用も本発明により提供される。

図面の簡単な説明

第 1 図は、ラット脳の 6 切片を示した図である。上から対照ラット（0.9% 生理食塩水、単回投与）、薬剤投与ラット（ $0.5 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 、単回投与）、薬剤投与ラット（ $1.25 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 、単回投与）、及び薬剤投与ラット（ $1.25 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 単回投与後に 1.25

$\mu\text{ mol/kg}$ 点滴投与を 8 時間継続) の結果を示す。

第 2 図は、脳梗塞容積及び梗塞率を示した図である。図中、(A) は脳梗塞容積を示し、(B) は梗塞率を示す。グラフは左側から対照ラット (0.9% 生理食塩水、単回投与)、薬剤投与ラット ($0.5 \mu\text{ mol/kg}$ 、単回投与)、薬剤投与ラット ($1.25 \mu\text{ mol/kg}$ 、単回投与)、及び薬剤投与ラット ($1.25 \mu\text{ mol/kg}$ 単回投与後に $1.25 \mu\text{ mol/kg}$ 点滴投与を 8 時間継続) の結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬は脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬であって、貴金属の微粒子を有効成分として含むことを特徴としている。貴金属の種類は特に限定されず、金、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、オスミウム、イリジム、又は白金のいずれを用いてもよいが、好ましい貴金属は白金族に属する金属であり、より具体的にはルテニウム、ロジウム、パラジウム、又は白金である。貴金属の微粒子は 2 種以上の貴金属を含んでいてもよい。また、少なくとも 1 種の貴金属を含む合金の微粒子、あるいは 1 種又は 2 種以上の貴金属の微粒子と貴金属以外の 1 種又は 2 種以上の金属の微粒子を含む混合物を用いることもできる。例えば、金及び白金からなる合金などを用いてもよい。2 種以上の元素がコア／シェル構造などを形成した微粒子であってもよい。また、例えば、単独ナノコロイド、二元ナノコロイドなどであってもよい。これらのうち好ましいのは白金又は白金を含む合金であり、特に好ましいのは白金である。

貴金属の微粒子としては、比表面積が大きく、表面反応性に優れたコロイド状態を形成可能な微粒子が好ましい。微粒子の粒径は特に限定されないが、 50 nm 以下の平均粒径を有する微粒子を用いることができ、好ましくは平均粒径が 20 nm 以下、さらに好ましくは平均粒径が 10 nm 以下、特に好ましくは平均粒径が $1\sim6\text{ nm}$ 程度の微粒子を用いることができる。さらに細かな微粒子を用いることも可能である。

貴金属微粒子の製造方法は種々知られており(例えば、特公昭 57-43125 号公報、

特公昭 59-120249 号公報、及び特開平 9-225317 号公報、特開平 10-176207 号公報、特開 2001-79382 号公報、特開 2001-122723 号公報など)、当業者はこれらの方法を参考することによって微粒子を容易に調製することができる。例えば、貴金属微粒子の製造方法として、沈殿法又は金属塩還元反応法と呼ばれる化学的方法、あるいは燃焼法と呼ばれる物理的方法などを利用できる。本発明の医薬の有効成分としては、いずれの方法で調製された微粒子を用いてもよいが、製造の容易性と品質面から金属塩還元反応法で調製された微粒子を用いることが好ましい。

金属塩還元反応法では、例えば、水溶性若しくは有機溶媒可溶性の貴金属塩又は貴金属錯体の水溶液又は有機溶媒溶液を調製し、この溶液に水溶性高分子を加えた後、溶液の pH を 9~11 に調節し、不活性雰囲気下で加熱還流することにより還元して金属微粒子を得ることができる。貴金属の水溶性又は有機溶媒可溶性の塩の種類は特に限定されないが、例えば、酢酸塩、塩化物、硫酸塩、硝酸塩、スルホン酸塩、又はリン酸塩などを用いることができ、これらの錯体を用いてもよい。

金属塩還元反応法に用いる水溶性高分子の種類は特に限定されないが、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、シクロデキストリン、アミノペクチン、又はメチルセルロースなどを用いることができ、これらを 2 種以上組み合わせて用いてもよい。好ましくはポリビニルピロリドンを用いることができ、より好ましくはポリ(1-ビニル-2-ピロリドン)を用いることができる。また、水溶性高分子に替えて、あるいは水溶性高分子とともに各種の界面活性剤、例えばアニオン性、ノニオン性、又は脂溶性等の界面活性剤を使用することも可能である。還元をアルコールを用いて行う際には、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール、n-アミルアルコール、又はエチレングリコールなどが用いられる。もっとも、貴金属微粒子の調製方法は上記に説明した方法に限定されることはない。

本発明の医薬は、脳梗塞の予防及び/又は治療に用いることができる。本明細書において用いられる脳梗塞の用語は脳血栓及び脳塞栓を包含しており、さらに

一過性脳虚血発作 (Transient Ischemic Attack: TIA) や無症候性脳梗塞も含めて脳虚血を生じる疾患をすべて包含する。また、脳梗塞に伴う各種の疾患、例えば脳浮腫なども脳梗塞の用語に含まれる。さらに、「予防及び／又は治療」の用語は脳梗塞の発症の予防、及び発症後の上記疾患の治療のほか、上記疾患の進行の抑制、上記疾患の改善又は軽減、上記疾患の再発予防などを含めて最も広義に解釈しなければならず、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口投与又は非経口投与のいずれの投与経路を選択してもよい。本発明の医薬としては、上記に説明した方法により調製されたコロイド状態の貴金属分散物又は乾燥状態の貴金属微粒子をそのまま用いてもよい。氷中又は有機溶媒中、あるいは水と有機溶媒の混合物中に調製された金属微粒子はコロイド状態で存在しているが、このコロイド状態の貴金属分散物を本発明の医薬としてそのまま用いることができる。また、貴金属微粒子が会合してクラスターを形成した水性の懸濁剤を本発明の医薬として用いてもよい。さらに、溶媒を除去することが望ましい場合には、加熱などの操作により溶媒を除去して乾燥状態の微粒子を得ることができるが、その操作により得られた乾燥微粒子を本発明の医薬として用いてもよい。清涼飲料水として白金微粒子を含む水（例えば「白金玄水」、アイノベックス株式会社）や、急性胃腸炎又は慢性胃腸カタルの治療剤として白金・パラジウムコロイド製剤（「内服用パプラール」、株式会社東洋厚生製薬所）などを本発明の医薬として用いることもできる。

また、本発明の医薬は、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、及び貼付剤等を挙げることができる。上記の医薬組成物は有効成分である貴金属微粒子とともに1種又は2種以上の製剤用添加物を用いて製造することができる。製剤用添加物としては、例えば、賦形

剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができるが、これらは医薬用組成物の形態に応じて当業者が適宜選択可能である。

本発明の医薬の投与量は特に限定されず、疾患の種類、予防又は治療の目的、患者の年齢、体重、症状などに応じて適宜選択可能であるが、例えば、経口投与の場合には成人一日あたり貴金属微粒子重量として 0.001 ~ 1,000 mg 程度の範囲で用いることができる。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例 1

アリール冷却管と三方コックを接続した 100 ml 二口ナス底フラスコにポリ(1-ビニル-2-ピロリドン) (和光純薬株式会社製, 0.1467 g) を入れ、蒸留水 23 ml で溶解した。この溶液を 10 分間攪拌した後、塩化白金酸 ($H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$ 、和光純薬株式会社製) を蒸留水に溶解した $1.66 \times 10^{-2} M$ 溶液 (2 ml) を加えてさらに 30 分間攪拌した。反応系内を窒素置換し、特級エタノール 25 ml を加えて窒素雰囲気下を保ちながら 100°C で 2 時間還流した。反応液の UV を測定し、白金イオンピークの消失と、金属固体特有の散乱によるピークの飽和を確認し、還元反応を終了した。有機溶媒を減圧留去して白金微粒子 (平均粒径数 2.4 ± 0.7 nm) を含む白金コロイド水を調製した。

ラット (日本エスエルシー株式会社、Slc:Wistar (SPF) 系、170~210g、8 週齢) を 5 日間以上の予備飼育期間を設けて体重測定と一般状態の観察を行い、一般状態及び体重推移に異常の認められない動物を使用した。動物は室温 20~26°C、湿度 40~70%、明暗各 12 時間の条件で固形飼料 (CRF-1、オリエンタル酵

母工業株式会社) の自由摂餌により飼育した。小泉らの方法(脳卒中, 8, pp. 1-8, 1986; Memezawa, H. et al., Exp. Brain Rew., 67-78, 1992)に準じて中大脳動脈の閉塞再開通動物を作成した。中大脳動脈閉塞の1時間後、血液再灌流の直前に本発明の医薬($1.25 \mu\text{mol/kg}$ 又は $0.5 \mu\text{mol/kg}$)を大腿静脈から単回投与し、その後、塞栓を解除して血液を再開通した。投与液量は 2mL/kg とした。また、本発明の医薬($1.25 \mu\text{mol/kg}$)の単回投与の後、さらに $1.25 \mu\text{mol/kg}$ の薬剤を8時間かけて点滴投与する試験例も設けた。本発明の医薬は等張液として投与した。対照は生理食塩水投与群とした。

中大脳動脈閉塞再開通終了約24時間後にエーテル麻酔下で断頭して頭骨を小脳側より切開して脳を取り出した。氷水で冷却した生理食塩水中に脳を入れて十分冷却し、視床下部を上にして金属亜鉛製ラット脳切片作成用ブレインマトリックス(バイオリサーチセンター株式会社)に入れた。嗅球部と脳幹部の間をステンレス製の刃で固定し、脳を約 2mm 間隔で6枚の切片(視床下部より前で3切片、視床下部より後ろで3切片)に分割した。切片を2%塩化2,3,5-トリフェニルテトラゾニウム(生理食塩水中)で染色した。デジタルカメラで測定した脳切片の画像を画像解析ソフト(Win Roof Ver. 4.51、三谷商事株式会社)に取り込んで梗塞面積を求め、この面積から梗塞体積を算出した。切片の様子を第1図に示す。

$$\begin{aligned} \text{右脳容積 } (\text{mm}^3) &= 2 \text{ (mm)} \times \sum M_n \\ &= 2 \text{ (mm)} \times M_1 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times M_2 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times M_3 \text{ (mm}^2\text{)} \\ &\quad + 2 \text{ (mm)} \times M_4 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times M_5 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times M_6 \text{ (mm}^2\text{)} \end{aligned}$$

右脳梗塞容積：算出した右脳梗塞巣の各面積(mm^2)の総和($\sum S_n$)に移動間隔の 2mm を乗じたものを右脳梗塞容積(mm^3)とする。右脳梗塞容積(mm^3)は以下の式で求める。

$$\begin{aligned} \text{右脳梗塞容積 } (\text{mm}^3) &= 2 \text{ (mm)} \times \sum S_n \\ &= 2 \text{ (mm)} \times S_1 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times S_2 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times S_3 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \\ &\quad \times S_4 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times S_5 \text{ (mm}^2\text{)} + 2 \text{ (mm)} \times S_6 \text{ (mm}^2\text{)} \end{aligned}$$

梗塞率：梗塞率は以下の式により求める。

$$\begin{aligned}\text{梗塞率 } (\%) &= \sum S_n \div \sum M_n \times 100 \\ &= (S_1 \text{ 梗塞面積} + S_2 \text{ 梗塞面積} + S_3 \text{ 梗塞面積} + S_4 \text{ 梗塞面積} + S_5 \text{ 梗塞面積} \\ &\quad + S_6 \text{ 梗塞面積}) \div (M_1 \text{ 面積} + M_2 \text{ 面積} + M_3 \text{ 面積} + M_4 \text{ 面積} + M_5 \text{ 面積} \\ &\quad + M_6 \text{ 面積}) \times 100\end{aligned}$$

脳梗塞容積、梗塞率、及び右脳容積について各群で平均値および標準偏差を算出した。有意差検定は、1切片および6切片での脳梗塞容積および梗塞率について媒体群と検体投与群間で多重検定を行った。有意差検定は Bartlett 法による等分散性の検定を行い、等分散の場合は、パラメトリックの Tukey 法により、不等分散の場合は、ノンパラメトリックの Tukey 法により行った。有意水準は 5%未満を有意とし、5%未満 ($p < 0.05$) と 1%未満 ($p < 0.01$) とに分けて表示した。結果を第 2 図に示す。

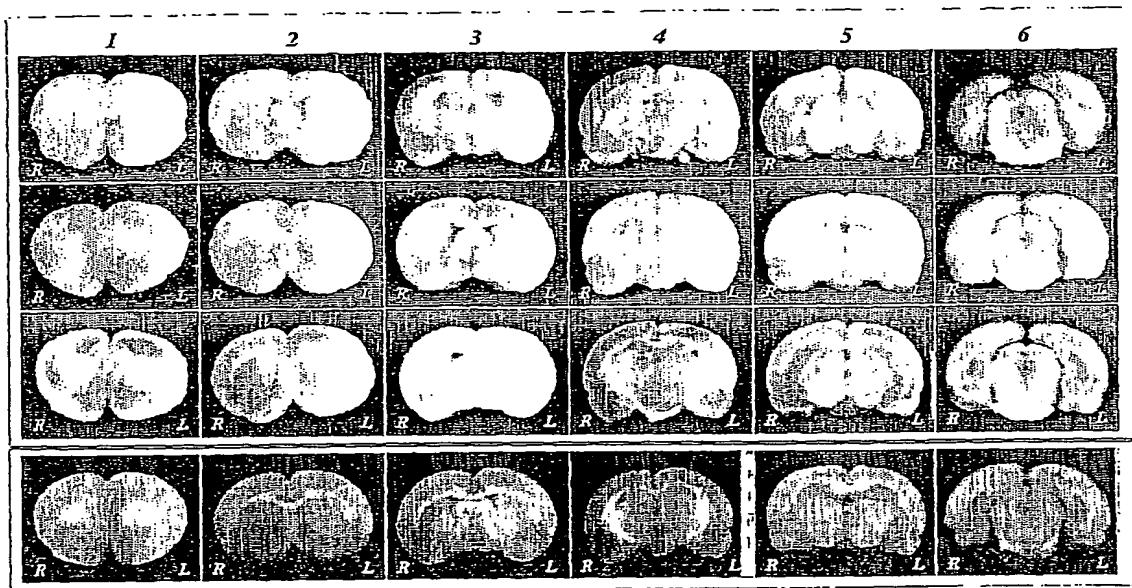
産業上の利用可能性

本発明の医薬は、脳血栓及び脳塞栓などの脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

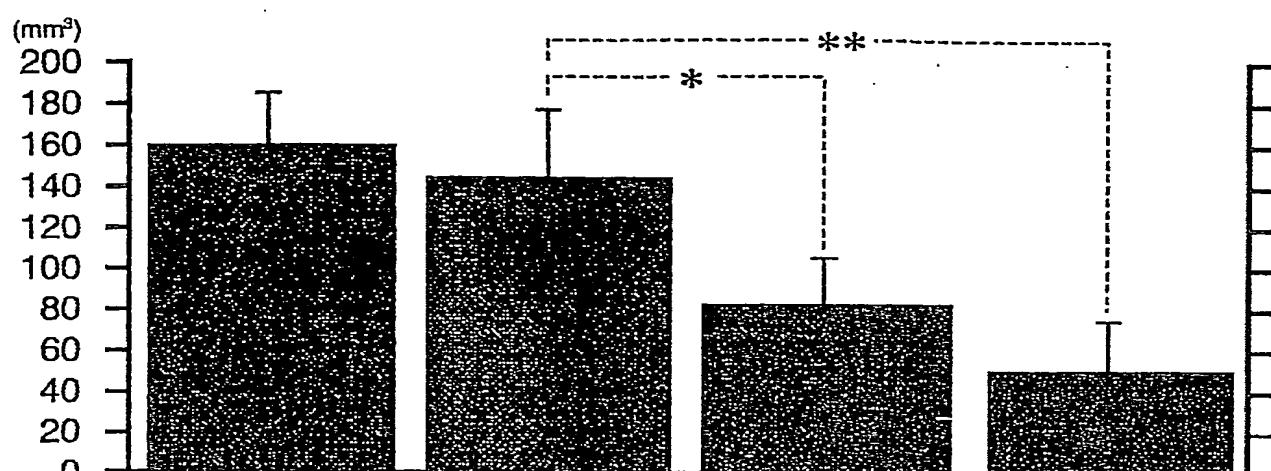
1. 脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬であって、貴金属又は貴金属を含む合金の微粒子を有効成分として含む医薬。
2. 貴金属がルテニウム、ロジウム、パラジウム、及び白金からなる群から選ばれる1種又は2種以上の貴金属である請求の範囲第1項に記載の医薬。
3. 貴金属が白金である請求の範囲第1項に記載の医薬。
4. 貴金属の微粒子が平均粒径10 nm以下の白金コロイドである請求の範囲第1項に記載の医薬。

第1図



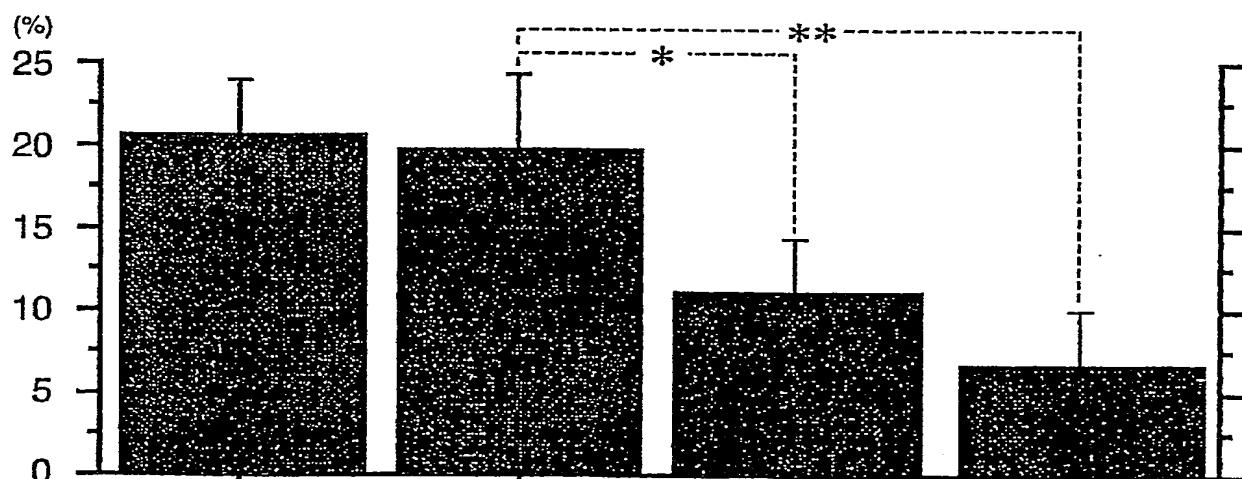
第2図

(A)



n=10
* p<0.001 ** p>0.001

(B)



n=10
* p<0.001 ** p>0.001

VIII-5-1	<p>不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て(規則4.17(v)及び51の2.1(a)(v)) 氏名(姓名)</p>	<p>本国際出願に關し、 株式会社シーテックは、本国際出願の請求項に記載された対象が以下のように開示されたことを申し立てる。</p>
VIII-5-1(i)	開示の種類:	刊行物
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 10月 01日 (01.10.2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	Abstract for "Society for Neuroscience Annual Meeting 2003" Neuroscience 2003 Abstract Viewer & Intinerary Planner
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	
VIII-5-1(v)	本申立ては、次の指定国のためになされたものである。:	すべての指定国

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K33/24, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K33/24, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YOSHIDA, H. et al., Administration of nano-sized platinum colloid reduces the volume of cerebral ischemia by inhibition of increased reactive oxygen species in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model., Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, 2003, Vol.2003, pp. Abstract No.102.16.	1-4
X	JP 2002-212102 A (Ainobekkusu Kabushiki Kaisha), 31 July, 2002 (31.07.02), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0059], [0068] (Family: none)	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 June, 2004 (07.06.04)Date of mailing of the international search report
29 June, 2004 (29.06.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004713

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-60493 A (Eiichi TSUKIJI), 02 March, 1999 (02.03.99), Full text (Family: none)	1-4
Y	Fumio OSETO, "Kassei Sanso to Sanka Stress", Medical Technology, 2001, Vol.29, No.3, pages 258 to 260	1-4
A	JP 4-182432 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 June, 1992 (30.06.92), Full text (Family: none)	1-4
A	JP 9-501927 A (Johnson Matthey PLC.), 25 February, 1997 (25.02.97), Full text & WO 95/05814 A1 & EP 714294 A1 & US 5824673 A & US 6284752 B1 & US 2002/0045611 A1 & US 6417182 B1 & AU 9473907 A & ZA 9406262 A & FI 9600849 A & NO 9600754 A & TW 282401 A & NZ 269596 A	1-4

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/004713

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K33/24, A61P9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K33/24, A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	YOSHIDA, H. et al., Administration of nano - sized platinum colloid reduces the volume of cerebral ischemia by inhibition of increased reactive oxygen species in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model. , Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, 2003, Volume 2003, pp. Abstract Number 102.16.	1-4
X	JP 2002-212102 A (アイノベックス株式会社) 2002.07.31, 全文、特に、特許請求の範囲、[0059]段落、[0068]段落 (ファミリーなし)	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.06.2004

国際調査報告の発送日

29.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

新留素子

4P 2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	JP 11-60493 A (築地 栄一) 1999.03.02, 全文 (ファミリーなし)	1-4
Y	大瀬戸文夫, 活性酸素と酸化ストレス, Medical Technology, 2001, Vol. 29, No. 3, pp. 258-260	1-4
A	JP 4-182432 A (大塚製薬株式会社) 1992.06.30, 全文 (ファミリーなし)	1-4
A	JP 9-501927 A (ジョンソン マッセイ パブリック リミテッド カンパニー) 1997.02.25, 全文 & WO 95/05814 A1 & EP 714294 A1 & US 5824673 A & US 6284752 B1 & US 2002/0045611 A1 & US 6417182 B1 & AU 9473907 A & ZA 9406262 A & FI 9600849 A & NO 9600754 A & TW 282401 A & NZ 269596 A	1-4